

**Jamile Godoy Antonio**

**Laserterapia profilática: redução da mucosite oral em  
pacientes oncológicos do Hospital Universitário de Brasília**

Brasília  
2019



**Jamile Godoy Antonio**

**Laserterapia profilática: redução da mucosite oral em  
pacientes oncológicos do Hospital Universitário de Brasília**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao  
Departamento de Odontologia da Faculdade de  
Ciências da Saúde da Universidade de Brasília,  
como requisito parcial para a conclusão do curso  
de Graduação em Odontologia.

Orientador: Prof. Dr. André Ferreira Leite

Co-orientador: Ms. Camila Feier Viegas

Brasília  
2019



À minha família.



## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais, Rita e Mário, por serem as almas mais iluminadas que já conheci, por me amarem acima de qualquer coisa, por me apoiarem nos momentos mais difíceis e por serem a razão pela qual eu almejo me tornar um ser humano melhor a cada dia.

À minha irmã, Isabela, por me ensinar tanto sobre amadurecimento e companherismo, e por ter me dado o melhor presente do mundo, minha sobrinha, Amelie.

Ao Allan e sua família, que me acolheram e fazem parte da minha rotina, acreditam em mim e me trazem muita felicidade.

Às minhas amigas, Verônica e Renata, que são como irmãs para mim.

Aos meus colegas de turma, em especial, Carolina Ribeiro e Erick Ribeiro, que foram grandes companheiros nessa trajetória difícil, mas muito gratificante. Aprendi a amar ainda mais a Odontologia com vocês.

À todos os meus professores da UnB, principalmente os que me guiaram nesse trabalho, prof. Dr. André Ferreira Leite e Ms. Camila Feier Viegas, pelos quais eu tenho profunda admiração e respeito.

À todos os pacientes que tive a oportunidade de atender nessa trajetória da graduação.

## RESUMO

ANTONIO, Jamile. Laserterapia profilática: redução da mucosite oral em pacientes oncológicos do Hospital Universitário de Brasília. 2019. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Departamento de Odontologia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

**Introdução:** A mucosite oral (MO) é o principal efeito limitante da terapia oncológica para o câncer de cabeça e pescoço<sup>1</sup>, afetando o bem-estar do paciente, sendo sua prevenção e tratamento oportuno fundamental. A terapia com laser de baixa intensidade é uma das estratégias de tratamento<sup>2</sup> e tem diminuído sua gravidade e ocorrência, dado o seu efeito biomodulador<sup>3</sup>.

**Objetivo:** Avaliar a incidência e gravidade da MO em pacientes com câncer de cabeça e pescoço tratados com quimio-radioterapia no Hospital Universitário de Brasília e a eficácia do protocolo preventivo de laserterapia na redução desses parâmetros.

**Métodos:** Análise retrospectiva de 37 prontuários dos pacientes submetidos (n=17) e não submetidos (n=20) à laserterapia profilática (LP). O protocolo constou na utilização do laser de diodo de baixa intensidade no intervalo espectral visível vermelho (660nm), potência de 100mW, Laser DMC, energia= 1J por ponto, tempo de irradiação de 1s/ponto, com distância entre a extremidade do aparelho e os tecidos irradiados <1 cm, totalizando 12 locais anatômicos. Os resultados foram avaliados pelo teste de Qui Quadrado para k proporções e teste de Shapiro-Wilk, e uma vez que os dados não se encontravam em normalidade, esta variável foi analisada por meio do teste não paramétrico de Mann-Whitney-U.

**Resultados:** Houve a diminuição da incidência e gravidade das lesões de MO dos pacientes atendidos nesse centro de referência oncológico.



## ABSTRACT

ANTONIO, Jamile. Profilatic lasertherapy: oral mucositis reduction in oncological patients in the University Hospital of Brasília. 2019. Undergraduate Course Final Monograph (Undergraduate Course in Dentistry) – Department of Dentistry, School of Health Sciences, University of Brasília.

**Introduction:** Oral mucositis (OM) is the main limiting effect of oncological therapy for head and neck cancer<sup>1</sup> and has great impact on the well-being of the patient, thus, its prevention as well as timely treatment becomes critical. Low intensity laser therapy is one of the treatment strategies for OM<sup>2</sup> and has been shown to be an option for the reduction of severity and its occurrence through its biomodulator effect<sup>3</sup>.

**Purpose:** Evaluate the incidence and severity of OM in patients with head and neck cancer treated with chemo-radiotherapy at the University Hospital of Brasília and the efficacy of the laser therapy preventive protocol.

**Methods:** Through the retrospective analysis of 37 charts of patients submitted to (n = 17) or not submitted (n = 20) to prophylactic laser therapy (LP), performed according to the protocol using the low intensity diode laser in the visible red spectral range (660nm), power of 100mW, Laser DMC, energy = 1J per point, irradiation time of 1s / point with distance between the extremity of the apparatus and irradiated tissues < 1 cm, totaling 12 anatomical sites. The results were evaluated by the Chi-square test for k proportions, Shapiro-Wilk test and since the data were not normal, this variable was analyzed by the non-parametric Mann-Whitney-U test.

**Results:** The reduction of incidence and severity of OM lesions can be verified in patients treated at this cancer reference center.

## SUMÁRIO

Artigo Científico .....	11
Folha de Título .....	13
Resumo .....	15
Abstract .....	17
Introdução .....	19
Objetivo .....	23
Métodos.....	23
Resultados .....	27
Discussão.....	29
Conclusão.....	33
Referências.....	33
Anexos.....	37
Normas da Revista.....	37

## **ARTIGO CIENTÍFICO**

Este trabalho de Conclusão de Curso é baseado no artigo científico:

ANTONIO, Jamile; LEITE, André; VIEGAS, Camila. Laserterapia profilática: redução da mucosite oral em pacientes oncológicos do Hospital Universitário de Brasília.

Apresentado sob as normas de publicação da Revista Ciência e Saúde Coletiva.



## FOLHA DE TÍTULO

### **Laserterapia profilática: redução da mucosite oral em pacientes oncológicos do Hospital Universitário de Brasília**

Profilatic lasertherapy: oral mucositis reduction in oncological patients in the University Hospital of Brasilia

Jamile Godoy Antonio<sup>1</sup>

André Ferreira Leite<sup>2</sup>

Camila Feier Viegas<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Aluna de Graduação em Odontologia da Universidade de Brasília.

<sup>2</sup> Professor Adjunto do Departamento de Odontologia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília (UnB).

<sup>3</sup> Mestra em Ciências da Saúde pela Universidade de Brasília.

Correspondência: Prof. Dr. André Ferreira Leite.

Campus Universitário Darcy Ribeiro - UnB - Faculdade de Ciências da Saúde - Departamento de Odontologia - 70910-900 - Asa Norte - Brasília - DF

E-mail: andreleite@unb.br / Telefone: (61) 31071849



## RESUMO

### **Laserterapia profilática: redução da mucosite oral em pacientes oncológicos do Hospital Universitário de Brasília**

**Introdução:** A mucosite oral (MO) é o principal efeito limitante da terapia oncológica para o câncer de cabeça e pescoço<sup>1</sup>, afetando o bem-estar do paciente, sendo sua prevenção e tratamento oportuno fundamental. A terapia com laser de baixa intensidade é uma das estratégias de tratamento<sup>2</sup> e tem diminuído sua gravidade e ocorrência, dado o seu efeito biomodulador<sup>3</sup>.

**Objetivo:** Avaliar a incidência e gravidade da MO em pacientes com câncer de cabeça e pescoço tratados com quimio-radioterapia no Hospital Universitário de Brasília e a eficácia do protocolo preventivo de laserterapia na redução desses parâmetros.

**Métodos:** Análise retrospectiva de 37 prontuários dos pacientes submetidos (n=17) e não submetidos (n=20) à laserterapia profilática (LP). O protocolo constou na utilização do laser de diodo de baixa intensidade no intervalo espectral visível vermelho (660nm), potência de 100mW, Laser DMC, energia=1J por ponto, tempo de irradiação de 1s/ponto, com distância entre a extremidade do aparelho e os tecidos irradiados <1 cm, totalizando 12 locais anatômicos. Os resultados foram avaliados pelo teste de Qui Quadrado para k proporções e teste de Shapiro-Wilk, e uma vez que os dados não se encontravam em normalidade, esta variável foi analisada por meio do teste não paramétrico de Mann-Whitney-U.

**Resultados:** Houve a diminuição da incidência e gravidade das lesões de MO dos pacientes atendidos nesse centro de referência oncológico.

**Palavras-chave:** Mucosite Oral; Câncer de Cabeça e Pescoço; Laserterapia de baixa potência;

## **Relevância Clínica**

Atuar de forma profilática, através da laserterapia de baixa potência, em pacientes com câncer de cabeça e pescoço, com objetivo de prevenir a incidência ou reduzir o grau de mucosite oral desenvolvido através da quimio-radioterapia, bem como proporcionar a diminuição da interrupção do tratamento e melhora na qualidade de vida.



## ABSTRACT

### **Profilatic lasertherapy: oral mucositis reduction in oncological patients in the University Hospital of Brasilia**

**Introduction:** Oral mucositis (OM) is the main limiting effect of oncological therapy for head and neck cancer<sup>1</sup> and has great impact on the well-being of the patient, thus, its prevention as well as timely treatment becomes critical. Low intensity laser therapy is one of the treatment strategies for OM<sup>2</sup> and has been shown to be an option for the reduction of severity and its occurrence through its biomodulator effect<sup>3</sup>.

**Purpose:** Evaluate the incidence and severity of OM in patients with head and neck cancer treated with chemo-radiotherapy at the University Hospital of Brasília and the efficacy of the laser therapy preventive protocol.

**Methods:** Through the retrospective analysis of 37 charts of patients submitted to (n = 17) or not submitted (n = 20) to prophylactic laser therapy (LP), performed according to the protocol using the low intensity diode laser in the visible red spectral range (660nm), power of 100mW, Laser DMC, energy= 1J per point, irradiation time of 1s / point with distance between the extremity of the apparatus and irradiated tissues < 1 cm, totaling 12 anatomical sites. The results were evaluated by the Chi-square test for k proportions, Shapiro-Wilk test and since the data were not normal, this variable was analyzed by the non-parametric Mann-Whitney-U test.

**Results:** The reduction of incidence and severity of OM lesions can be verified in patients treated at this cancer reference center.

**Keywords**

Oral Mucositis; Head and Neck Cancer; Low-Level Laser Therapy.

**Clinical Relevance**

Prophylactic treatment of low-power laser therapy in patients with head and neck cancer, with the objective of preventing or reducing the degree of oral mucositis developed through chemo-radiotherapy, as well as reducing treatment discontinuation and improving quality of life.

## INTRODUÇÃO

A mucosite oral (MO) é uma lesão de origem aguda em pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos a tratamento radioterápico e também a agentes quimioterápicos<sup>1</sup>. São lesões clinicamente caracterizadas por regiões eritematosas, em sua forma mais branda, variando até ulcerações dolorosas com exposição da submucosa, em sua forma mais severa, em qualquer região da cavidade oral<sup>3,4</sup>. A MO associada à quimioterapia atinge seu ponto máximo entre 7 e 14 dias após o início do tratamento, com melhora no prognóstico em poucos dias comparado à MO associada a radioterapia em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Esta, atinge seu pico máximo entre a quarta a sexta semana de tratamento e, usualmente, tem duração ao longo de todo o tratamento, inclusive, após o término da terapia de radiação<sup>5</sup>.

A frequência e gravidade com que essas lesões são encontradas na cavidade oral podem variar de acordo com o tipo e localização do tumor, da terapia escolhida e das características individuais do paciente, principalmente quando são utilizadas radioterapia e quimioterapia concomitantemente, podendo chegar a até 100% dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço que recebem ambas as terapias<sup>2,4,6,7</sup>. Fatores relacionados ao paciente podem contribuir para o desenvolvimento de MO, como idade acima de 65 anos, más práticas de higiene oral, doenças periodontais prévias, disfunções secretoras das glândulas salivares, estado nutricional inadequado e comorbidades, como diabetes<sup>1</sup>. Além disso, outros problemas podem estar associadas à MO, como dor oral, disfagia, redução da ingestão oral, infecções secundárias bacterianas e fúngicas, fadiga, anorexia, caquexia, alterações neurocognitivas e depressão<sup>1,8</sup>. O entendimento da patogênese da MO é amplamente baseada em estudos animais, nos quais são observados que essa condição apresenta uma natureza

multifatorial, abrangendo diversos tecidos através de múltiplos eventos de uma cascata de reações inflamatórias. A inflamação induzida pela produção excessiva de espécies reativas de oxigênio e ativação do fator kappa B (NF- $\kappa$ B) são os principais responsáveis pela patobiologia dessas lesões<sup>4</sup>, além de citocinas pró-inflamatórias como TNF- $\alpha$ , IL - 6, e IL -8 que contribuem para o patogênese da MO<sup>3</sup>. Estudos subsequentes incluem na patogênese da MO injúria microvascular, formação de citocinas pró-inflamatórias, alterações na microbiota hospedeira e na matriz extracelular das células<sup>4</sup>. A importância dessa injúria em pacientes com câncer de cabeça e pescoço está relacionada com o bem-estar do paciente, interferindo negativamente na adesão aos protocolos de tratamento e na qualidade de vida<sup>3</sup>. Consequentemente, mudanças no plano de tratamento, necessidade de utilização de analgésicos opióides, nutrição por via parenteral, ou até mesmo a interrupção do tratamento radio-quimioterápico são comuns em pacientes que apresentam essas lesões, gerando resultados insatisfatórios quando comparados a casos em que não houve esse tipo de comorbidade<sup>2,4</sup>.

Várias estratégias terapêuticas, farmacológicas e não farmacológicas, como o uso de enxaguatórios bucais<sup>9</sup> e a crioterapia têm sido usadas para o tratamento e prevenção da MO<sup>2</sup>. Agentes farmacológicos para o alívio da dor também são empregados, sendo a morfina indicada para pacientes transplantados com malignidades hematológicas, além do uso de anestésicos tópicos como a lidocaína. Recentemente, o foco na utilização de fármacos tem sido a prevenção, através do uso da palifermina, um fator de crescimento humano de queratinócitos, estimulando a proliferação, migração e diferenciação das células epiteliais<sup>2</sup>.

Le *et. al.*<sup>10</sup> avaliaram o papel da palifermina em pacientes de câncer de cabeça e pescoço submetidos a quimio-radioterapia e relataram redução da gravidade e duração da MO, além de tempo prolongado para que houvesse o

desenvolvimento dessa condição nestes pacientes. Outra droga, a amifostina tem sido utilizada para inibir a liberação de espécies reativas de oxigênio<sup>11</sup>. No entanto, a evidência científica para este tratamento ainda é escassa. A glutamina, um aminoácido essencial, também tem demonstrado reduzir a incidência de MO, além de retardar e reduzir a MO de grau III e IV em pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço<sup>12,13</sup>.

Dentre as estratégias utilizadas para o tratamento da MO, a laserterapia de baixa potência, através da fotobioestimulação, têm demonstrado ser uma opção para a diminuição da gravidade e da incidência da MO. Estudos *in vitro* têm elucidado a capacidade do tratamento com laser de baixa potência em reduzir a expressão de mediadores inflamatórios dos fibroblastos gengivais e a concentração de citocinas no fluido salivar<sup>3</sup>. Essa terapia é geralmente realizada através de lasers de diodo, incluindo comprimentos de onda vermelha e infravermelha<sup>14</sup>. O mecanismo proposto para explicar o efeito do laser de baixa intensidade é baseado na presença de espécies reativas de oxigênio e/ou citocinas pró-inflamatórias já citadas, que como dito, estão relacionadas com a MO. Em estudo realizado por Basso et. al.<sup>3</sup> foi demonstrado que a terapia com laser de baixa potência promoveu um efeito fotobiomodulador benéfico na expressão desses mediadores inflamatórios. Isso ocorre por estímulos celulares como proliferação de células epiteliais, endoteliais e fibroblásticas, elevação da síntese colagênica, aumento da ação fagocitária de macrófagos e estimulação de eventos vasculares (angiogênese e vasodilatação), importantes no processo de reparo tecidual<sup>15</sup>.

A utilização do laser de baixa potência no tratamento oncológico pode ser efetuada de forma combinada também com outras estratégias para obtenção desse efeito biomodulador. A terapia fotodinâmica, utilizando a curcumina como fotoativador, mostrou ser uma opção, juntamente com a laserterapia, para acelerar o processo de cura das lesões de MO<sup>16</sup>.

Entretanto, vários fatores podem contribuir para o sucesso do tratamento utilizando a fotobioestimulação. A manutenção da higiene oral e o tratamento prévio da cavidade bucal ao início do tratamento oncológico apresenta papel fundamental na prevenção da MO. Além disso, orientações ao paciente que incluem o uso de escova de dente de cerdas macias, a restrição a alimentos quentes e condimentados, assim como do álcool e tabagismo, é crucial na redução da incidência e severidade dessa condição<sup>1</sup>.

Devido à complexidade e suas consequências negativas, a MO tem que ser vista como uma comorbidade que deve se apresentar de forma reduzida ou até mesmo que não se manifeste em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. O uso da LP tem sido um forte aliado para melhorar a qualidade de vida desses pacientes. Assim, fica evidente a importância de avaliar a incidência e a gravidade da MO em pacientes com câncer de cabeça e pescoço tratados com quimio-radioterapia em centros de referência para tratamento oncológico e a eficácia do protocolo preventivo de laserterapia.

## OBJETIVO

Avaliar a incidência e gravidade da MO em pacientes com câncer de cabeça e pescoço tratados com quimio-radioterapia no Hospital Universitário de Brasília e a eficácia do protocolo preventivo de laserterapia.

## MÉTODOS

Essa pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília (CEP-FS), tendo como número de parecer: 1.852.770 e CAAE: 58437616.0.0000.0030.

Para a composição da amostra deste estudo foram selecionados os pacientes que realizaram tratamento oncológico no Hospital Universitário de Brasília no período de 2010 a 2015 e que atenderam aos seguintes critérios de inclusão:

- Pacientes com câncer de cabeça e pescoço tratados com radioterapia e quimioterapia concomitante;
- Pacientes com câncer de cabeça e pescoço com início do tratamento a partir de 2010;
- Pacientes que foram avaliados previamente ao tratamento oncológico na Odontologia e foram acompanhados até final do tratamento.

Foram excluídos da amostra:

- Pacientes de cabeça e pescoço não acompanhados pela Odontologia;
- Pacientes que realizaram apenas radioterapia em cabeça e pescoço;
- Pacientes tratados antes de 2010;
- Pacientes que apresentaram MO para tratamento quimioterápico para outros tipos de tumores.

O estudo selecionou um total de 66 prontuários, porém, devido à falta de informações nesses documentos, foram incluídos apenas 37 prontuários. A partir da amostra final, foi realizada uma análise retrospectiva dos prontuários de pacientes atendidos pelo setor de Odontologia no período estabelecido. A análise compreendeu os seguintes dados: realização de laserterapia profilática (LP) diária (sim ou não); presença ou ausência de MO; grau de MO (I, II, III ou IV) segundo os parâmetros estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde<sup>17</sup>, além de informações gerais como idade, sexo, tipo de tumor primário e hábitos de tabagismo ou etilismo.

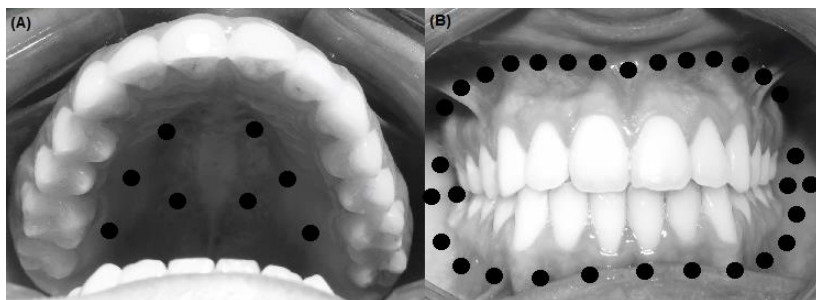
<b>Grau 0</b>	<b>Grau I</b>	<b>Grau II</b>	<b>Grau III</b>	<b>Grau IV</b>
Nenhuma alteração.	Presença de eritema.	Presença de eritema, úlceras e alimentação sólida.	Presença de úlceras e alimentação líquida.	Não consegue se alimentar via oral.

**Figura 1-** Variação em graus de lesões de MO de acordo com a OMS<sup>17</sup>.

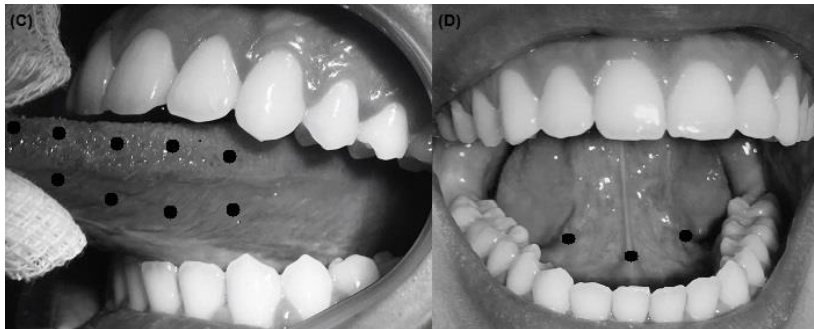
As informações obtidas por meio dos prontuários possibilitou efetuar a análise estatística, com o objetivo de comparar as diferenças entre os pacientes que não receberam a terapia preventiva com o laser de baixa intensidade de 2010 até fevereiro de 2014 e os pacientes que receberam tal tratamento a partir do novo protocolo de LP estabelecido em março de 2014 pelo grupo de residentes Multiprofissionais em Atenção Oncológica do HUB. Com a implementação desse protocolo, todos os pacientes com indicação de radioterapia em região de cabeça e pescoço passaram por avaliação clínica e radiológica com o cirurgião-dentista do serviço, que realizou a adequação do meio bucal. Assim, dentes com necessidade de extração foram removidos previamente ao início do tratamento oncológico.



Tratamentos não invasivos como restaurações, tratamento endodôntico, periodontal e outros, foram realizados após o início da radioterapia. Removidos os focos de infecção e estando o paciente apto para iniciar o tratamento radioterápico, o mesmo recebia uma carta de liberação feita pelo cirurgião-dentista. Neste momento, os pacientes foram orientados a retornar ao serviço de Odontologia do HUB no dia em que fossem iniciar a radioterapia para que dessem início também à terapia profilática com o laser. Sendo assim, estes pacientes passaram a fazer diariamente sessões de laserterapia antes ou após a sessão de radioterapia. Para isso, foi utilizado o laser de diodo de baixa intensidade no intervalo espectral visível vermelho (660nm), potência de 100mW, Laser DMC. Esse procedimento, feito em toda a boca, utiliza energia= 1J por ponto, tempo de irradiação de 1s/ponto, com distância entre a extremidade do aparelho e os tecidos irradiados <1 cm. Foram definidos seis locais anatômicos na cavidade oral bilateralmente, totalizando 12 locais, e 51 pontos de aplicação (ventre e borda lateral da língua, mucosa labial, mucosa jugal, assoalho da boca e palato), excluindo o sítio do câncer.



**Figura 2-** Representação dos pontos de aplicação na região de palato (A); mucosa labial e jugal (B).



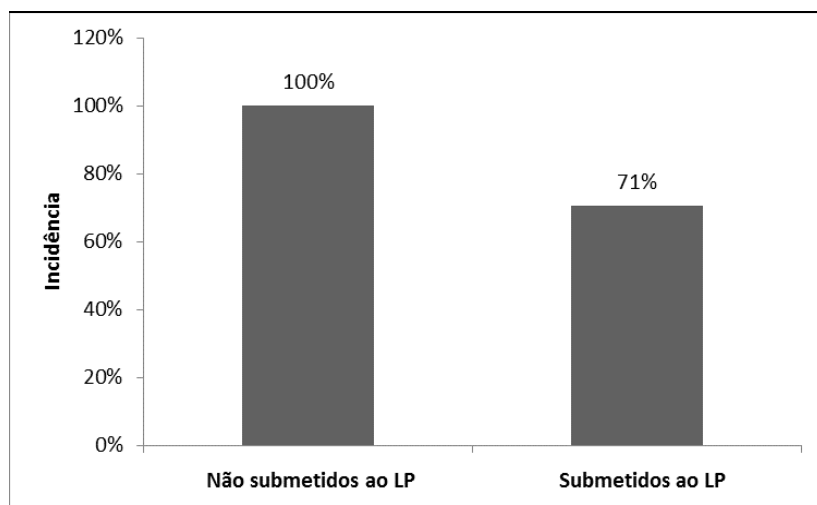
**Figura 3-** Representação dos pontos de aplicação na região de ventre e borda lateral da língua (C) e assoalho bucal (D).

Foram feitas 5 sessões semanais durante todo o tratamento radioterápico. Portanto, o objetivo dessa pesquisa consistiu em observar possíveis diferenças de incidência e gravidade de MO nos pacientes que não receberam LP *versus* os pacientes que receberam LP diária, cabendo ressaltar que todos os pacientes obtiveram acesso ao tratamento com laser. As informações coletadas tiveram a garantia do sigilo que assegura a privacidade e o anonimato dos sujeitos envolvidos na pesquisa. Os dados referentes a incidência, ou não, de MO foram avaliados em pacientes que foram submetidos a aplicação de LP (n=17) e pacientes que não foram submetidos a aplicação do LP (n=20). Além destas informações, os pacientes que apresentaram MO foram classificados de acordo com a gravidade, em um gradiente de 4 pontos (I, II, III, IV), sendo o maior grau apresentado no prontuário levado em consideração para a construção dos dados. Eles foram tabulados em planilhas do programa Microsoft Excel® e posteriormente realizadas análises estatísticas no programa XLStat (Addinsoft, 2015). A variável incidência de MO foi analisada por meio do teste de Qui Quadrado para k proporções. A variável relativa à gravidade da MO foi avaliada quanto ao padrão de distribuição dos dados por meio do teste de Shapiro-Wilk. Uma vez que os dados não se encontravam em

normalidade, esta variável foi analisada por meio do teste não paramétrico de Mann-Whitney-U.

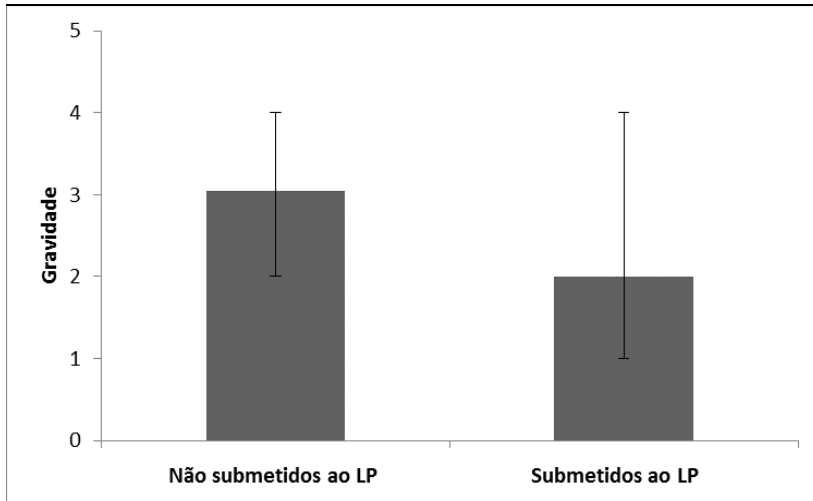
## Resultados

Foi possível observar que a incidência de MO foi significativamente menor ( $\chi^2=6,801$ ;  $p=0,009$ ) entre os pacientes que foram submetidos a LP (71%) quando comparados aos pacientes que não foram submetidos a técnica (100%) (Fig.4).



**Figura 4** – Porcentagem da incidência de MO em pacientes que foram submetidos e que não foram submetidos à LP.

Quanto à gravidade da MO entre os pacientes que manifestaram o sintoma, foi possível verificar que o grau foi significativamente menor entre os pacientes que foram submetidos a aplicação do LP (Média+Desvio Padrão = 2+1) quando comparados àqueles que não foram submetidos a técnica (Média=Desvio Padrão = 3+0,5) ( $U=190$ ;  $p=0,003$ ) (Fig. 5).



**Figura 5** – Mediana, mínimo e máximo de gravidade da MO entre pacientes que foram submetidos e que não foram submetidos à LP.

Quanto ao perfil dos pacientes estudados, verificou-se que dos 37 pacientes que fizeram parte da amostra, 67% eram homens, 51% tabagistas ou ex-tabagistas, 27% etilistas ou ex-etilistas. A média de idade dos participantes foi de 51,5 anos, e o tipo de tumor primário mais encontrado na amostra foi Carcinoma Espinocelular (CEC).

## DISCUSSÃO

Em um serviço de referência público de atenção odontológica a pacientes oncológicos, foi verificada a redução de 29% da incidência de MO em pacientes submetidos a LP. Além disso, nos pacientes que apresentaram MO, a gravidade da alteração foi significativamente menor nos pacientes que receberam a LP. Estudos têm evidenciado as vantagens na utilização da laserterapia no tratamento da MO. Uma meta-análise realizada por Oberoi *et. al.*<sup>5</sup> confirmou a eficácia do laser de baixa intensidade na redução do risco de dor intensa, na média dos escores de dor, na necessidade de analgesia opióide e em interrupções não planejadas da radioterapia. Em seu estudo duplo cego randomizado, Gautam *et.al.*<sup>18</sup>, avaliaram 46 pacientes idosos com câncer de cabeça e pescoço programados para receber radioterapia na referida região. O grupo que recebeu laserterapia diária, antes da sessão da radioterapia, ao contrário do grupo placebo, apresentou redução da gravidade e da duração da MO induzida por radiação, com redução também da dor bucal nesses pacientes. Resultados compatíveis foram relatados por Carvalho *et. al.*<sup>19</sup>.

Uma revisão sistemática e metanálise de ensaios randomizados com placebo-ensaios controlados realizada por Bjordal *et. al.*<sup>2</sup> confirmou que há forte evidência a favor da laserterapia de baixa intensidade quando aplicada com doses de 1-6 J por ponto na área orofaríngea em pacientes com câncer submetidos a quimioterapia ou radioterapia. Entretanto, os autores reconheceram que havia certa limitação nos resultados devido à amostra reduzida. Figueiredo *et. al.*<sup>20</sup> também realizaram uma metanálise que avaliou os efeitos da laserterapia no controle da MO. Eles concluíram que a terapia com laser em pacientes submetidos ao tratamento oncoterápico é aproximadamente nove vezes mais eficaz na prevenção de MO

graus III e IV do que em pacientes sem o tratamento com o laser, demonstrando assim, significativo efeito profilático.

Já para Lima *et. al.*<sup>21</sup>, dos 75 pacientes com câncer em região de cabeça e pescoço que foram randomizados, 37 receberam terapia preventiva com laser de baixa intensidade (2,5 J/cm<sup>2</sup>) antes de cada sessão de radioterapia, enquanto o outro grupo de pacientes recebeu a laserterapia placebo. Foi observado que os pacientes tratados com placebo tiveram mais interrupções da radioterapia devido a MO. No entanto, não foi detectada diferença entre os braços de tratamento na incidência de dor severa e na redução da MO graus III e IV, contrariando os resultados dos estudos citados anteriormente. No presente estudo, pôde-se observar que a mediana e o mínimo da gravidade da MO dos pacientes submetidos à LP foi reduzida comparada ao grupo que não foi submetido à LP. Todavia, o máximo da gravidade se manteve, o que nos leva a pensar que fatores relacionados à comprometimentos sistêmicos ou doenças prévias na cavidade oral, não analisadas neste artigo, possam ter influenciado na recuperação desses pacientes.

Com relação ao perfil do paciente contido na amostra, verificou-se semelhança com os dados obtidos por Pereira *et. al.*<sup>22</sup>, em que foi avaliado o perfil dos pacientes atendidos na Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) com câncer de cabeça e pescoço, mostrando a compatibilidade epidemiológica e clínica dos resultados obtidos nesse estudo com outras literaturas, assim como a correlação fortemente estabelecida com tabagismo e etilismo.

A competência do laserterapia de baixa intensidade em reduzir os parâmetros de incidência e gravidade também foi abordados em um estudo randomizado controlado duplo cego de 2018 por Marín-Conde *et. al.*<sup>23</sup>. Foi concluído pelos autores que houve redução no valor de ambos os parâmetros avaliados nos pacientes submetidos à laserterapia no Departamento de Radiação Oncológica do Hospital Universitário de Virgen del

Rócio. Esses mesmos parâmetros foram estudados e obtiveram resultados semelhantes em uma revisão sistemática e metanálise de 2018 realizada por He *et. al.*<sup>24</sup>, através da análise da LP em pacientes oncológicos pediátricos.

Em sua revisão, René-Jean Bensadoun<sup>25</sup> afirmou que, através dos recentes avanços tecnológicos da fatobioestimulação, juntamente com um conhecimento maior dos mecanismos envolvidos foi possível ampliar a gama de tratamentos associada às complicações dos pacientes com câncer, levando ao aumento na adesão ao tratamento. Assim, a implementação da laserterapia como opção preventiva e terapêutica no serviço público de saúde pode ser vista como estratégia tecnológica em benefício da qualidade de vida do paciente, além da redução de custos associados ao tratamento da MO, como relatado por Martins *et. al.*<sup>26</sup>. Estes autores explicam que através da diminuição da interrupção do tratamento oncológico causada por graus elevados de MO, há, conseqüentemente, diminuição da necessidade de internação desses pacientes, por fim, levando a um menor gasto dos custos gerais do tratamento oncoterápico. Após os resultados científicos obtidos e constatação da relevância clínica dessa alternativa terapêutica, é fundamental o encorajamento para a implementação desse serviço no atendimento público à saúde da população.





## CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos neste estudo, fica evidente a eficácia do protocolo de LP instituído no Hospital Universitário de Brasília para a redução da incidência e gravidade da MO. É possível concluir que, através da redução desses parâmetros, há uma melhora na qualidade de vida desses pacientes, além da diminuição os custos gerais do tratamento oncológico. A avaliação de outros fatores, como doenças sistêmicas ou periodontais, não inclusas nesse artigo, podem ser de grande importância para elucidar de forma mais clara a variação da gravidade da MO desenvolvida por cada indivíduo.

## REFERÊNCIAS

1. Mallick S, Benson R, Rath GK. Radiation induced oral mucositis: a review of current literature on prevention and management. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2015; 273:2285–2293.
2. Bjordal JM, Bensadoun RJ, Tuner J, Frigo L, Gjerde K, Lopes-Martins RA. A systematic review with meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) in cancer therapyinduced oral mucositis. *Support. Care Cancer* 2011; 19,1069–1077.
3. Basso FG, Pansani TN, Soares DG, Scheffel DL, Bagnato VS, Costa CA, Hebling J. Biomodulation of Inflammatory Cytokines Related to Oral Mucositis by Low-Level Laser Therapy. *Photochemistry and Photobiology* 2015; 91: 952–956.
4. Zecha JA *et.al*. Low level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 1: mechanisms of action, dosimetric, and safety considerations. *Support Care Cancer* 2016; 24(6):2781-92.
5. Oberoi S, Zamperlini-Netto G, Beyene J, Treister NS, Sung L. Effect of prophylactic low level laser therapy on oral mucositis: a

systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9(9):e107418.

6. Manas A, Palacios A, Contreras J, Sanchez-Magro I, Blanco P, Fernandez-Perez C. Incidence of oral mucositis, its treatment and pain management in patients receiving cancer treatment at Radiation Oncology Departments in Spanish hospitals (MUCODOL Study). *Clin Transl Oncol* 2009; 11:669–676.

7. Elting LS, Keefe DM, Sonis ST, Garden AS, Spijkervet FK, Barasch A *et. al.* Patient-reported measurements of oral mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy with or without chemotherapy: demonstration of increased frequency, severity, resistance to palliation, and impact on quality of life. *Cancer* 2008; 113:2704–2713.

8. Saarilahti K, Kajanti M, Joensuu T, Kouri M, Joensuu H. Comparison of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and sucralfate mouthwashes in the prevention of radiation-induced mucositis: a double blind prospective randomized phase III study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54(2):479–485.

9. Lanzos I, Herrera D, Santos S, O'Connor A, Pena C. Mucositis in irradiated cancer patients: effects of an antiseptic mouthrinse. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2010; 15(5):732–38.

10. Le QT, Kim HE, Schneider CJ, Murakozy G, Skladowski K, Reinisch S, Palifermin reduces severe mucositis in definitive chemoradiotherapy of locally advanced head and neck cancer: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 2011; 29(20):2808–2814.

11. Hwang WY, Koh LP, NG HJ, Tan PH, Chuah CT, Fook SC *et.al.*, A randomized trial of amifostine as a cytoprotectant for patients receiving myeloablative therapy for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transpl.* 2004; 34:51–56.

12. Chattopadhyay S, Saha A, Azam M, Mukherjee A, Sur PK. Role of oral glutamine in alleviation and prevention of

radiation-induced oral mucositis: a prospective randomized study. *South Asian J Cancer* 2014; 3(1):8–12.

13. Tsujimoto T, Yamamoto Y, Wasa M, Takenaka Y, Nakahara S, Takagi T, Tsugane M. L-glutamine decreases the severity of mucositis induced by chemoradiotherapy in patients with locally advanced head and neck cancer: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Oncol Rep* 2015; 33(1):33–39.

14. Fekrazad R, Chiniforush N. Oral mucositis prevention and management by therapeutic laser in head and neck cancers. *J Lasers Med Sci* 2014; 5(1):1–7.

15. Lins R *et. al.* Biostimulation effects of low-power laser in the repair process. *An Bras Dermatol.* 2010; 85(6):849-55.

16. Pinheiro LP, Bonadiman AC, Lemos ALA, Annicchino BM, Segatti B, Pucca DS, Dutra PT, Silva RMC, Leal F. Photobiomodulation Therapy in Cancer Patients with Mucositis: A Clinical Evaluation. *Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery* 2019; Volume 37, Number 3.

17. Campos L, Carvalho DLC, Castro JR, Simões A. Laserterapia no tratamento da mucosite oral induzida por quimioterapia: relato de caso. *Rev Assoc Paul Cir Dent* 2013; 67(2):102-6.

18. Gautam AP, Fernandes DJ, Vidyasagar MS, Maiya AG, Guddattu V. Low level laser therapy against radiation induced oral mucositis in elderly head and neck cancer patients-a randomized placebo controlled trial. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* 2015; 144, 51–56.

19. Carvalho PA, Jaguar GC, Pellizzon AC, Prado JD, Lopes RN, Alves FA. Evaluation of low-level laser therapy in the prevention and treatment of radiation-induced mucositis: a double-blind randomized study in head and neck cancer patients. *Oral Oncol* 2011; 47(12):1176–1181.

20. Figueiredo ALP, Lins L, Cattonye AC, Falcão AFP. Laserterapia no controle da mucosite oral: um estudo de metanálise. *Rev Assoc Med Bras* 2013; 59(5):467–474.
21. Lima AG, Antequera R, Peres MP, Snitcosky IM, Federico MH, Villar RC. Efficacy of low-level laser therapy and aluminum hydroxide in patients with chemotherapy and radiotherapy-induced oral mucositis. *Braz Dent J* 2010; 21(3):186–192.
22. Pereira IF, Noronha VRAS, Naves MD, Amaral TMP, Santos VR. Neoplasias malignas em região de cabeça e pescoço: perfil dos pacientes atendidos na UFMG. *Revista Cubana de Estomatología* 2016; 53(4).
23. Marín-Conde F *et. al.* Photobiomodulation with low-level laser therapy reduces oral mucositis caused by head and neck radio-chemotherapy: prospective randomized controlled trial, *Int J Oral Maxillofac Surg* 2018; YIJOM-4089.
24. He M, Zhang B, Shen N, Wu N, Sun J. A systematic review and meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) on chemotherapy-induced oral mucositis in pediatric and young patients. *Eur J Pediatr* 2018; 177:7-17
25. Besadoun RJ. Photobiomodulation or low-level laser therapy in the management of cancer therapy-induced mucositis, dermatitis and lymphedema. *Curr Opin Oncol* 2018; 30:226–232.
26. Martins AFL, Nogueira TE, Moraes MO, Leite AFO, Valadares MC, Batista AC, Freitas NMA, Leles CR, Mendonça EF. Effect of photobiomodulation on the severity of oral mucositis and molecular changes in head and neck cancer patients undergoing radiotherapy: a study protocol for a cost-effectiveness randomized clinical trial. *Brazilian Registry of Clinical Trials—ReBEC* 2019; 20:97.

## NORMAS DA REVISTA

### Revista Ciência e Saúde Coletiva

1. The originals may be written in Portuguese, Spanish, French and English. Texts in Portuguese and Spanish shall feature the title, abstract and key words in the original language and in English. Texts in French and English shall have the title, abstract and key words in the original language and in Portuguese. Footnotes or notes at the end of the article shall not be accepted.

2. The texts shall be double-spaced, in Times New Roman with a font size of 12, with 2.5 cm margins, in MS Word format and sent by electronic mail only (<http://mc04.manuscriptcentral.com/csc-scielo>) in accordance with the guidelines of the site.

3. Published articles shall be the property of C&SC journal, the full or partial reproduction thereof being prohibited in any medium, whether printed or electronic, without the prior permission of the editors-in-chief of the Journal. The secondary publication shall indicate the source of the original publication.

4. The articles submitted to C&SC shall not be offered simultaneously to other magazines.

5. Ethical issues relating to research publications involving human beings are the sole responsibility of the authors and shall be in accordance with the principles contained in the Declaration of Helsinki of the World Medical Association (1964, as revised in 1975, 1983, 1989, 1989, 1996 and 2000).

6. The articles shall be submitted with authorization to reproduce previously published material, use illustrations that may identify people and to transfer copyright and other documents.

7. The concepts and opinions expressed in the articles, as well as the accuracy and validity of the quotations shall be the exclusive responsibility of the authors.

8. The texts are generally (but not necessarily) divided into sections with the title headings Introduction, Methods, Results and Discussion, with the inclusion of subheadings within some sections sometimes being required. The titles and subtitles of the sections shall not be organized with progressive numbering, but with graphical features (upper case, decrease in margin, etc.).

9. The title shall have no more than 120 characters with spaces and an abstract with a maximum of 1400 characters including spaces (extending from the word "abstract" to the last keyword), which shall specify the scope, objectives, methodology, theoretical approach and the results of the research or investigation. Immediately below the abstract the authors shall indicate no more than five (5) key words. We draw attention to the importance of clarity and objectivity in writing the abstract, which shall certainly elicit the reader's interest in the article, and the key words that will assist in the multiple indexing of the article. The key words in the original language and in English must be mandatorily included in DeCS/MeSH (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/> and <http://decs.bvs.br/>).

10. Now it is mandatory to include the ORCID ID when submitting the article. To create an ORCID ID, go to: <http://orcid.org/content/initiative>

## **Authorship**

1. The people designated as authors shall have participated in the drafting of the articles such that they can publicly assume responsibility for their content. Qualification as an author shall assume: a) the conception and design or analysis and interpretation of data; b) drafting the article or revising it critically; and c) approval of the version to be published. The individual contributions of each author shall be specified at the end of the text (e.g. LMF worked on the design and final text and CMG worked on the research and methodology).

2. The article shall have up to eight authors in the header. The others will be included in the end of the article.

## **Nomenclature**

1. The rules for public health/community health nomenclature, as well as abbreviations and conventions adopted in the specialized disciplines, shall be rigidly adhered to. Abbreviations shall be avoided in the title and abstract.

2. The full designation to which an abbreviation refers shall precede its first appearance in the text unless it is a standard unit of measurement.

## **Illustrations and Scales**

1. The illustrative material of C&SC journal includes tables (demonstrative elements such as numbers, measures, percentages, etc.), charts (demonstrative elements with textual information), graphs (schematic demonstration of a fact and its variations), figures (schematic demonstration of information by means of maps, diagrams, flowcharts, as well as by means of drawings or photographs). It shall be borne in mind that the magazine is printed in one color only, namely black, and if the illustrative material is colored,

it will be converted to grayscale.

2. The number of illustrative materials shall not exceed five per article, with exceptions relating to articles of systematization of specific areas of a thematic field. In this case the authors shall negotiate with the editors-in-chief.

3. All illustrative material should be produced in Word or Excel formats and submitted with titles and sources. Note: The IBGE link (<http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv23907pdf>) contains the guidelines for the development of tables. Tables should be set in rows and columns, without extra spaces and without "page breaks". Each data must be entered in a separate cell. Important note: Tables and charts should bear a brief information. Tables and charts should not be more than 15 cm wide x 18 cm high and should not exceed two pages (A4 size, single-spaced and font size 9).

4. The tables and charts should be produced in Word or Excel formats and submitted with titles and sources. Note: The IBGE link (<http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv23907pdf>) contains the guidelines for the development of tables. Tables should be set in rows and columns, without extra spaces and without "page breaks". Each data must be entered in a separate cell. Important note: Tables and charts should bear a brief information. Tables and charts should not be more than 15 cm wide x 18 cm high and should not exceed two pages (A4 size, single-spaced and font size 9).

5. Graphs and figures can be produced in Excel, Word or PPT. Authors must submit the file in the original program, separated from the text, in an editable format (which allows the "copy and paste" feature) and in PDF or JPEG formats, GRAY SHADES. Graphs generated in image programs should be submitted in JPEG, GRAY TONES, with a minimum resolution of 200 dpi and maximum size of 20cm



height x 15cm width. The original image must be of good quality, since there is no point in increasing resolution if the original figure is compromised. Graphs and figures should also be submitted with titles and sources. Figures and graphs must fit at most one page (A4 size, 15cm wide x 20cm high, font size 9).

6. Picture files such as maps or photos should be saved in (or exported to) the JPEG, TIF or PDF formats. In any case, the material must be generated and saved at the highest resolution (300 DPI or more) and the largest possible size (within the 21cm height x 15cm width). Any text in the figure must be formatted in Times New Roman, font size 9. Fonts and captions should also be submitted in an editable format that allows the "copy / paste" feature. This type of figure should also be submitted with titles and sources.

7. Authors who insert scales in their works must explicitly state in the letter of submission of their articles, whether they are in the public domain or if they have been granted permission to use them.

### **Messages of Thanks**

1. When these are included, they shall be placed before the bibliographical references.

2. The authors shall be responsible for obtaining written permission of the persons named in the messages of thanks, since readers may infer that such persons agree with the data and conclusions reached.

3. The messages of thanks for technical support shall be in a separate paragraph from other types of contribution.

### **References**

1. References shall be numbered consecutively in

accordance with the order in which they appear in the text. In the event that the references are from more than two authors, only the first author's name shall be cited in the text followed by *et al.*

2. References shall be identified by superscript Arabic numerals, as per the examples below:

Example : "Another indicator analyzed was the maturity of the PSF"<sup>11</sup> ...

References only cited in tables and figures shall be numbered from the last reference number cited in the text.

3. References shall be listed at the end of the article in numerical order following the general norms of the *Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals* ([http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)).

4. The names of journals shall be abbreviated according to the style used in the Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov/>).

5. The names of individuals, cities and countries shall be cited in the original language of publication.

Examples of how to cite references

#### Articles in journals

1. Standard article (include all authors)

Pelegri ML, Castro JD, Drachler ML. Equity in the allocation of resources for health: the experience in Rio Grande do Sul, Brazil. *Cien Saude Colet* 2005; 10(2):275-286. Maximiano AA, Fernandes RO, Nunes FP, Assis MP, Matos RV, Barbosa CGS, Oliveira-Filho EC. Use of veterinary drugs, pesticides and related chemicals in water environments: demands, regulatory considerations and

risks to human and environmental health. *Cien Saude Colet* 2005; 10(2):483-491.

2. Institution as author

The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996; 164(5):282-284

3. Without indication of authorship

Cancer in South Africa [editorial]. *S Afr Med J* 1994; 84:15.

4. Issue with supplement

Duarte MFS. Physical maturation: a literature review with special attention to Brazilian children. *Cad Saude Publica* 1993; 9 (Supl. 1):71-84.

5. Indication of the type of text, if necessary

Enzensberger W, Fischer PA. Metronome in Parkinson's disease [letter]. *Lancet* 1996; 347:1337.

Books and other monographs

6. Individual as author

Cecchetto FR. *Violence, culture and power*. Rio de Janeiro: FGV; 2004.

Minayo MCS. *The challenge of knowledge: qualitative health research*. 8th Edition. Sao Paulo, Rio de Janeiro: Hucitec, Abrasco; 2004.

7. Organizer or compiler as author

Bosi MLM, Mercado FJ, compilers. *Qualitative research in health services*. Petropolis: Vozes; 2004.

8. Institution as author

Brazilian Institute of Environment and Renewable Natural Resources (IBAMA). *Control of aquatic plants by means of pesticides and related chemicals*. Brasilia: DILIQ/IBAMA;

2001.

9. Book chapter

Sarcinelli PN. The exposure of children and adolescents to pesticides. In: Peres F, Moreira JC, organizers. *It is either medicine or poison*. Pesticides, health and environment. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2003. p. 43-58.

10. Abstract in Annals of Congresses

Kimura J, Shibasaki H, organizers. Recent advances in clinical neurophysiology. *Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology*, 1995 Oct 15-19, Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

11. Complete works published in scientific events

Coates V, Correa MM. Characteristics of 462 pregnant adolescents in São Paulo. In: *Annals of the V Brazilian Congress of adolescence*, 1993; Belo Horizonte. p. 581-582.

12. Dissertation and thesis

Carvalho GCM. *The federal public funding of the Unified Health System 1988-2001* [thesis]. London: School of Public Health; 2002.

Gomes WA. *Adolescence, pubertal development and sexuality*: information level of adolescents and teachers of municipal schools in Feira de Santana - BA [dissertation]. Feira de Santana (BA): State University of Feira de Santana; 2001.

Other published works

13. Newspaper article

New assisted reproductive techniques enable motherhood after 40 years of age. *Jornal do Brasil*, 2004 Jan 31; p. 12  
Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution: study estimates 50,000 admissions annually. *The Washington*

Post 1996 Jun 21; Sect. A: 3 (col. 5).

14. Audiovisual material

*HIV +/AIDS: the facts and the future* [videocassette]. St. Louis (MO): Mosby-Year Book, 1995.

15. Legal documents

Brazil. Law No. 8.080 of September 19, 1990. Deals with the conditions for promotion, protection and recovery of health, the organization and functioning of relevant services and other matters. *Diário Oficial da União* 1990; 19 Sept.

Forthcoming or unpublished material

Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. *N Engl J Med* Forthcoming 1996.

Cronenberg S, Santos DVV, Ramos LFF, Oliveira ACM, Maestrini HA, Calixto N. Trabeculectomy with mitomycin C in patients with refractory congenital glaucoma. *Arq Bras Oftalmol*. Forthcoming 2004.

Electronic material

16. Article in electronic format

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [journal on the Internet] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5];1(1):[about 24 p.]. Available from: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Lucena AR, Velasco e Cruz AA, Cavalcante R. Epidemiological study of trachoma in the community of Chapada do Araripe – PE – Brazil. *Arq Bras Oftalmol* [serial on the Internet]. 2004 Mar-Apr [accessed 2004 Jul 12];67(2): [about 4 p.]. Available at: <http://www.abonet.com.br/abo/672/197-200.pdf>

17. Monograph in electronic format

*CDI, clinical dermatology illustrated* [CD-ROM]. Reeves

JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1995.

#### 18. Computer program

Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics [computer program]. Version 2.2. Orlando (FL): Computerized Educational Systems; 1993